



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN Nº 4977

BUENOS AIRES, 23 AGO 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021753-11-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LAFEDAR S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 4977

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **4977**

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial XODATABIN y nombre/s genérico/s CAPECITABINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LAFEDAR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **4977**

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-021753-11-6

DISPOSICIÓN Nº: **4977**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **4977**

Nombre comercial: XODATABIN

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA Nº 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: XODATABIN.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DESPUES DE LA CIRUGIA EN PACIENTES CON CANCER DE COLON ESTADIO III (ESTADIO C DE DUKES). ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO. ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

4977

PRIMERA LINEA DEL CANCER GASTRICO AVANZADO EN COMBINACION CON UN ESQUEMA BASADO EN PLATINO. EN COMBINACION CON DOCETAXEL ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA. LA TERAPIA PREVIA DEBE HABER INCLUIDO UNA ANTRACICLINA. ESTA TAMBIEN INDICADO EN MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA TERAPIA CON TAXANOS Y CON UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO QUE INCLUYA UNA ANTRACICLINA O BIEN PARA AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE NO ESTE INDICADA UNA TERAPIA POSTERIOR CON ANTRACICLINAS.

Concentración/es: 500 mg DE CAPECITABINA.

5, Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7.4 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 100 mg,
LACTOSA MONOHIDRATO 119.60 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 7 mg,
OPADRY YS-1-7003-B 22 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

8



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 120 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15 Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **4977**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **4977**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



4977

9. Proyecto de Rótulo

Xodatabin
Capecitabina 500 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa
Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina	500,00 mg
Celulosa Microcristalina	100,00 mg
Lactosa Monohidratada	119,60 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa 6 cps	6,00 mg
Croscarmelosa sódica	7,00 mg
Estearato de magnesio	7,40 mg
Opadry YS-1-7003 Blanco	22,00 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto interno

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura ambiente.

Envases conteniendo 120 comprimidos de 500 mg.

Vencimiento.

Lote

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE

Certificado N°:

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

8. Proyecto de Prospecto

Xodatabin
Capecitabina 500 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa
Cada comprimido recubierto contiene

Capecitabina	500,00 mg
Celulosa Microcristalina	100,00 mg
Lactosa Monohidratada	119,60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps	6,00 mg
Croscarmelosa sódica	7,00 mg
Estearato de magnesio	7,40 mg
Opadry YS-1-7003 Blanco	22,00 mg

Acción terapéutica

Citostático - antimetabolito. L01BC06.

Indicaciones

Xodatabin está indicado para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).

Xodatabin está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

Xodatabin está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.

Xodatabin en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Xodatabin está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

Características farmacológicas - Propiedades


Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citostático (antimetabolito).

Código ATC: L01BC06.

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (véase Características farmacológicas - Propiedades farmacocinéticas). La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel, lo cual puede estar relacionado con la estimulación (*up regulation*) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel. Existen pruebas de que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el


Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.


Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

Cáncer colorrectal y de colon

Terapia adyuvante con Capecitabina en cáncer de colon

Los datos provenientes de un ensayo clínico Fase III, multicéntrico, randomizado, controlado (estudio XACT; M66001) realizado en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) apoyan el empleo de Capecitabina para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon. En este estudio, se aleatorizaron 1.987 pacientes para ser tratados con Capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) o 5-FU y leucovorina (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorina por vía IV seguidos de 425 mg/m² de 5-FU en bolo por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Capecitabina fue por lo menos equivalente a 5-FU/LV intravenoso en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en la población incluida en el protocolo (índice de riesgo 0,92; IC 95% de 0,80-1,06).

En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de Capecitabina vs 5-FU/LV dieron índices de riesgo de 0,88 (IC 95% de 0,77-1,01; p = 0,068) y de 0,86 (IC 95% de 0,74-1,01; p = 0,060), respectivamente.

La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un análisis multivariante de Cox predefinido se demostró la superioridad de Capecitabina frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se pre-especificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembriogénico (CEA), nódulos linfáticos al inicio, y país. Para toda la población aleatorizada, Capecitabina demostró ser superior a 5FU/LV en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 0,849 IC 95%: 0,739-0,976, p = 0,0212), así como en términos de supervivencia global (índice de riesgo 0,828; IC 95%: 0,705-0,971, p = 0,0203). En la actualidad, no existen datos acerca del uso de Capecitabina en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

Monoterapia con Capecitabina en el cáncer colorrectal metastásico

Los datos provenientes de dos ensayos clínicos Fase III controlados, idénticamente diseñados, multicéntricos y aleatorizados (SO14695; SO14796) apoyan el uso de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos estudios, se aleatorizaron 603 pacientes en tratamiento con Capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de reposo, considerándose ciclos de 3 semanas).

Otros 604 pacientes se aleatorizaron en el tratamiento con 5-FU y leucovorina (régimen Mayo: 20 mg/m² de leucovorina IV seguido de un bolo IV de 5-FU 425 mg/m² los días 1 y 5, cada 28 días). Los índices de respuesta global objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación de investigador) fueron 25,7% (Capecitabina) versus 16,7% (régimen Mayo); p<0,0002. La mediana del tiempo hasta progresión fue de 140 días (Capecitabina) versus 144 días (régimen Mayo). La mediana de supervivencia fue de 392 días (Capecitabina) versus 391 días (régimen Mayo). Actualmente no se dispone de datos comparativos de Capecitabina en monoterapia en cáncer colorrectal con regímenes de combinación en primera línea.


Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.


Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



4977



LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS



4977

Terapia de combinación en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico

Los datos procedentes de un ensayo clínico Fase III (NO16966) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. El ensayo tuvo dos etapas: una etapa inicial con 2 brazos donde 634 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento diferentes, que incluyeron XELOX o FOLFOX-4, y una etapa posterior con un diseño factorial 2 x 2 en la cual 1.401 pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento diferentes que incluyeron XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, y FOLFOX-4 + bevacizumab. En la Tabla 1 se incluyen los distintos regímenes de tratamiento.

Tabla 1. Regímenes de tratamiento en el Ensayo NO16966 (CCRm)

	Tratamiento	Dosis inicial	Esquema
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatino 	<ul style="list-style-type: none"> • 85 mg/m² IV durante 2 hs 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatino el Día 1, cada 2 semanas
	<ul style="list-style-type: none"> • Leucovorina • 5-Fluorouracilo 	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg/m² IV durante 2 hs • 400 mg/m² IV en bolo, seguido de 600 mg/m² IV durante 22 hs 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucovorina los Días 1 y 2, cada 2 semanas • 5-Fluorouracilo IV/bolo/infusión, administrado en días 1 y 2, cada 2 semanas
	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo o Bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 mg/Kg. IV durante 30-90 minutos 	<ul style="list-style-type: none"> • Día 1, previo a FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX + Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatino • Capecitabina 	<ul style="list-style-type: none"> • 130 mg/m² IV durante 2 hs • 1000 mg/m² oral dos veces al día 	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatino el Día 1, cada 3 semanas • Capecitabina oral dos veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo o Bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • 7,5 mg/Kg. IV durante 30-90 minutos 	<ul style="list-style-type: none"> • Día 1, previo a XELOX, cada 3 semanas

5-Fluorouracilo: IV en bolo inmediatamente después de leucovorina

En la comparación global realizada sobre la población de pacientes aptos y sobre la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad en términos de supervivencia libre de progresión de los brazos que contenían XELOX frente a los brazos que contenían FOLFOX-4 (véase Tabla 2). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (véase Tabla 2). Se realizó un análisis exploratorio preespecificado comparando XELOX + bevacizumab frente a FOLFOX-4 + bevacizumab.

En esta comparación por subgrupos de tratamiento, XELOX + bevacizumab fue similar a FOLFOX-4 + bevacizumab en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 1,01; IC 97,5%: 0,84-1,22). El seguimiento medio en el momento de los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 1,5 años; los datos procedentes del análisis tras un año adicional de

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



LAFEDAR
LABORATORIO FARMACÉUTICO MEXICANO



4977

seguimiento también se han incluido en la Tabla 2. Sin embargo, el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento no confirmó los resultados del análisis general de supervivencia libre de progresión y del análisis de supervivencia global: el índice de riesgo (HR) de XELOX frente a FOLFOX-4 fue de 1,24 con un intervalo de confianza del 97,5%: de 1,07 a 1,44. Aunque los análisis de sensibilidad muestran que las diferencias en los esquemas de régimen y el momento de la evaluación del tumor influyen en el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento, no se ha encontrado una explicación completa de este resultado.

Tabla 2. Resultados principales de eficacia del análisis de no-inferioridad del Ensayo NO16966.

ANÁLISIS PRINCIPAL			
XELOX/XELOX + P/ XELOX + BV (EPP*: N = 967; ITT**: N = 1.017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4 + P/ FOLFOX-4 + BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1.017)	
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)		HR (IC del 97,5%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parámetro: Supervivencia global			
EPP	577	549	(0,84; 1,14)
ITT	581	553	(0,83; 1,12)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE UN AÑO			
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)		HR (IC del 97,5%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parámetro: Supervivencia global			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

* EPP = población de pacientes aptos; **ITT = población por intención de tratar

Los datos de un ensayo Fase III (CAIRO) controlado y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina a una dosis inicial de 1.000 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 820 pacientes para recibir tratamiento secuencial (n = 410) o tratamiento combinado (n = 410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento en primera línea con Capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (350 mg/m² en el día 1), y tratamiento combinado en tercera línea de capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1).

El tratamiento combinado consistió en tratamiento de primera línea con Capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) e irinotecán (250 mg/m² en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados a intervalos de 3 semanas.

En el tratamiento en primera línea la mediana de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC 95%; 5,1-6,2 meses) con Capecitabina en monoterapia y de 7,8 meses (IC 95%; 7,0-8,3 meses; p = 0,0002) con XELIRI.

Gustavo O. Sejn
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



LAFEDAR
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ARGENTINOS



4977


Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo Fase II (AIO KKK 0604) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina a la dosis inicial de 800 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecan y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 115 pacientes para recibir tratamiento con Capecitabina en combinación con irinotecan (XELIRI) y bevacizumab: Capecitabina (800 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecan (200 mg/m² en infusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/Kg. en infusión durante 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con Capecitabina en combinación con oxaliplatino + bevacizumab: Capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² en infusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en infusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). La supervivencia libre de progresión a los 6 meses en la población por intención de tratar fue de un 80% (XELIRI + bevacizumab) frente a un 74% (XELOX + bevacizumab). El índice de respuesta global (respuesta total + respuesta parcial) fue de un 45% (XELOX + bevacizumab) frente a un 47% (XELIRI + bevacizumab).


Terapia de combinación en el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico

Los datos procedentes de un ensayo clínico Fase III (NO16967) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo con irinotecan en combinación con un régimen de fluoropirimidina como tratamiento de primera línea, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con XELOX o FOLFOX-4.

Para el esquema de dosificación de XELOX y FOLFOX-4 (sin la adición de placebo o bevacizumab), véase la Tabla 1. En la población por protocolo y en la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad de XELOX frente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia libre de progresión (véase Tabla 3). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (véase Tabla 3). La mediana de seguimiento en los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 2,1 años; en la Tabla 3 también se incluyen datos procedentes de los análisis realizados tras un período de seguimiento adicional de 6 meses.

Tabla 3. Resultados principales de eficacia en el análisis de no-inferioridad del Ensayo NO16967.


Gustavo O. Seip
Director Técnico
LAFEDAR S.A.


Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

ANÁLISIS PRINCIPAL			
XELOX (PPP*: N = 251; ITT*: N = 313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)	
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)		HR (IC del 95%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE 6 MESES			
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)		HR (IC del 95%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
PPP	154	166	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

* PPP = población por protocolo; **ITT = población por intención de tratar

Cáncer gástrico avanzado

Los resultados de un ensayo clínico de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico respaldan el empleo de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (ML17032). En este ensayo, se aleatorizaron 160 pacientes para recibir tratamiento con Capecitabina (1.000 mg/m² dos veces por día durante dos semanas, seguido por un período de descanso de 7 días) y cisplatino (80 mg/m² durante una infusión de 2 horas cada 3 semanas). Se aleatorizaron un total de 156 pacientes a un tratamiento con 5-FU (800 mg/m² por día, en infusión continua los días 1 - 5 cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m² durante una infusión de 2 horas el día 1, cada 3 semanas).

Capecitabina en combinación con cisplatino no fue inferior a 5-FU asociado con cisplatino en términos de supervivencia libre de progresión en el análisis por protocolo (índice de riesgo 0,81; IC 95%: 0,63-1,04). La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses (Capecitabina + cisplatino) versus 5 meses (5-FU + cisplatino). El índice de riesgo de la duración de supervivencia (supervivencia global) fue similar al índice de la supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 0,85; IC 95%: 0,64-1,13). La mediana de la duración de supervivencia fue de 10,5 meses (Capecitabina más cisplatino) versus 9,3 meses (5-FU + cisplatino).

Los resultados de un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, donde se comparaba capecitabina con 5-FU y oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan la utilización de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (REAL-2). En este ensayo, mediante un diseño factorial 2 x 2, se aleatorizaron 1.002 pacientes a cada uno de los siguientes cuatro brazos:

- ECF: epirrubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1, cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² como infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² por día administrado como infusión continua a través de una vía central).
- ECX: epirrubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² como infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas) y Capecitabina (625 mg/m², dos veces por día en forma continuada).

Gustavo O. Selin
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

- EOF: epirrubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² administrado como una infusión de 2 horas el día 1, cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² por día por infusión continua a través de una vía central).

- EOX: epirrubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² administrado como una infusión de 2 horas en el día 1, cada 3 semanas) y Capecitabina (625 mg/m² dos veces por día en forma continuada).

Los análisis principales de eficacia en la población por protocolo demostraron la no inferioridad de la supervivencia global de capecitabina frente a los regímenes basados en 5-FU (Índice de riesgo 0,86; IC 95%: 0,8-0,99) y del oxaliplatino versus regímenes basados en cisplatino (índice de riesgo 0,92; IC 95%: 0,80-1,1). La mediana de la supervivencia global fue de 10,9 meses en los regímenes basados en capecitabina y de 9,6 meses en los regímenes basados en 5-FU.

La mediana de la supervivencia global fue de 10,0 meses en los regímenes basados en cisplatino y de 10,4 meses con aquellos basados en oxaliplatino.

Capecitabina fue también utilizado en combinación con oxaliplatino para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Los estudios con Capecitabina en monoterapia indicaron que ejerce actividad sobre el cáncer gástrico avanzado.

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico avanzado: meta-análisis

Un meta-análisis de seis ensayos clínicos (ensayos SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, ML17032) apoya la utilización de Capecitabina en sustitución de 5-FU en monoterapia y en el tratamiento de combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto incluye 3.097 pacientes tratados con regímenes que contienen Capecitabina y 3.074 pacientes tratados con regímenes que contienen 5-FU. La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 703 días (IC 95%; 671-745) en los pacientes tratados con regímenes que contenían Capecitabina y de 683 días (IC 95%; 648-715) en los pacientes que fueron tratados con regímenes que contenían 5-FU. El índice de riesgo para la supervivencia global fue de 0,96 (IC 95%: 0,90-1,02; p = 0,0489) indicando que los regímenes que contienen Capecitabina son superiores a los regímenes que contienen 5-FU.

Cáncer de mama

Terapia combinada con Capecitabina y docetaxel en el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico.

Los datos provenientes de un estudio clínico Fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de Capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con Capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso y docetaxel en dosis de 75 mg/m² en infusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel sólo (100 mg/m² en infusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado con Capecitabina + docetaxel (p = 0,0126).

La mediana de supervivencia fue de 442 días (Capecitabina + docetaxel) versus 352 días (docetaxel sólo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (Capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel sólo); p = 0,0058. El tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue superior en el brazo tratado con la combinación Capecitabina + docetaxel (p < 0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (Capecitabina + docetaxel) versus 128 días (docetaxel sólo).



Gustavo O. Seif
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



Monoterapia con Capecitabina después del fracaso con taxanos, quimioterapia que contenga antraciclinas o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclinas no esté indicada Los datos provenientes de dos estudios clínicos Fase II multicéntricos apoyan el empleo de Capecitabina en monoterapia para el tratamiento de pacientes que no hayan respondido a los taxanos ni a un régimen de quimioterapia con antraciclinas o que no puedan ser tratados posteriormente con antraciclinas. En estos estudios, fueron tratados un total de 236 pacientes con Capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de 1 semana de descanso). Los índices de respuesta objetiva globales (evaluación del investigador) fueron del 20% (primer estudio) y 25% (segundo estudio). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de supervivencia fue de 384 y 373 días.

Generales

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con Capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas de Grados 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n = 268, versus 41% en leves n = 257 y 54% en moderados n = 59, respectivamente) (véase *Características farmacológicas - Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve, así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de ≥ 60 años tratados con Capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación Capecitabina más docetaxel, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de Grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves vinculadas con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los pacientes con ≥ 60 años tratados con Capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo que abandonar el tratamiento en forma prematura debido a reacciones adversas, si se compara con pacientes menores de esa edad.


Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m²/día. Los parámetros de capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El ABC de 5-FU aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU en forma mayor que la proporción de dosis, debido a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción

Después de la administración oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente en forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor del ABC de 5'-DFUR y del ABC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1.250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx} en µg/ml) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4,87; 3,05; 12,1; 0,95 y 5,46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (T_{máx} en horas) fue 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 y 3,34. Los valores del ABC₀ - α en µg.h/ml fueron 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 y 36,3.


Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.


Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Unión a proteínas

Los estudios *in vitro* con plasma humano han revelado que la capecitabina, el 5'-DFCR, el 5'-DFUR y el 5-FU se unen a las proteínas, sobre todo a la albúmina, en un 54%, 10%, 62% y 10%, respectivamente.

Metabolismo

En primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la carboxilesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Las enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales, pero también se encuentran en los tejidos sanos, normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue de 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, n = 8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue de 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8, n = 8). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

Posteriormente, el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracilo (FUH₂), el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL), la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina (véanse *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones*).

Eliminación


La vida media de eliminación (t_{1/2} en horas) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 y 3,23 respectivamente. Los metabolitos de la capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de capecitabina se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia combinada

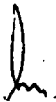
Los estudios de Fase I para evaluar el efecto de Capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostraron que Capecitabina no afecta la farmacocinética de estos fármacos (C_{máx} y ABC) ni que éstos alteran la farmacocinética del 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población después del tratamiento con Capecitabina de 505 pacientes con cáncer colorrectal con dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, los niveles de ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.



Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guilmaré
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS



4977

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

Según un estudio farmacocinético realizado en pacientes con cáncer con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-FU puede aumentarse si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

Sobre la base de un estudio farmacocinético en pacientes con cáncer con insuficiencia renal de leve a grave, no hay evidencia de que exista un efecto del clearance de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el clearance de creatinina influye sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el ABC cuando el clearance de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% de aumento en el ABC cuando el clearance de creatinina se reduce el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Ancianos

Sobre la base de los análisis farmacocinéticos en la población, realizados en pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) que incluyeron 234 pacientes (46%) con edades iguales o superiores a los 65 años, la edad no influyó sobre la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El ABC del FBAL aumentó con la edad (20% de incremento en la edad supone un 15% de aumento en el ABC del FBAL). Este aumento se debe probablemente a un cambio en la función renal.

Factores étnicos

Después de la administración oral de 825 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses (n = 18) tuvieron una C_{máx} inferior, alrededor de un 36%, y un ABC un 24% menor de capecitabina que los pacientes caucásicos (n = 22). Los pacientes japoneses tuvieron también una C_{máx} un 25% inferior y un ABC un 34% menor de FBAL que los pacientes caucásicos. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se observaron diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFUR, 5'-DFUR y 5-FU).

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de capecitabina a macacos de Java y a ratones se asoció con efectos tóxicos sobre el sistema gastrointestinal, linfóide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La capecitabina no causó toxicidad hepática sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (por ejemplo, prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java después de la administración intravenosa (100 mg/kg), pero no así después de la administración oral repetida (1.379 mg/m²/día).

Un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones no evidenció carcinogenicidad con capecitabina. Durante los estudios de fertilidad estándares, se registró una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con capecitabina; sin embargo, este efecto revertió después de un descanso terapéutico. Además, durante un estudio de 13 semanas, aparecieron cambios degenerativos y atróficos en los órganos reproductores de los ratones macho; no obstante, estos efectos fueron reversibles después de un descanso terapéutico.

En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenia efectuados en ratones se registró un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia que guardaba relación con la dosis.

Gustavo O. Selig
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guilmaré
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



LAFEDAR
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ARGENTINOS S.A.



3 7 2

Con altas dosis se observaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenia.

La capecitabina no fue mutagénica *in vitro* para bacterias (test de Ames) o células de mamífero (ensayo de mutación génica V79/HPRT de hámster chino). No obstante, como ocurre con otros análogos de los nucleósidos (por ejemplo: 5-FU), la capecitabina mostró efecto clastogénico sobre los linfocitos humanos (*in vitro*) y una tendencia positiva en los tests de micronúcleo de médula ósea murina (*in vivo*).

Posología y formas de administración

Xodatabin solamente debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. Los comprimidos de Xodatabin se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis reducida y estándar según la superficie corporal para dosis iniciales de Xodatabin de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se analiza en Tablas 4 y 5, respectivamente.

Posología recomendada (véase *Características farmacológicas - Propiedades farmacodinámicas*).

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de Xodatabin cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático o del cáncer de mama localmente avanzado o metastático es de 1.250 mg/m² administrados dos veces por día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un período de descanso de siete días.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento en combinación

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de Xodatabin debe reducirse a 800 - 1.000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un período de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada (véase *Características farmacológicas - Propiedades farmacodinámicas*). La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye sobre la dosis inicial de Xodatabin.

Para aquellos pacientes que reciban Xodatabin en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino.

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de Xodatabin en el tratamiento del cáncer de mama metastático es de 1.250 mg/m² dos veces por día durante 14 días seguido por un período de descanso de 7 días, combinada con docetaxel en dosis de 75 mg/m² en infusión intravenosa de 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la información de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación Xodatabin más docetaxel.


Gustavo D. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Tabla 4. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Xodatabin de 1.250 mg/m².

Nivel de dosis 1.250 mg/m ² (dos veces por día)				
Dosis Total 1.250 mg/m ²		Número de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)	Dosis reducida (75%) 950 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m ²
Área corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)		Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
1,26	1.500	3	1.150	800
1,27-1,38	1.650	3	1.300	800
1,39-1,52	1.800	3	1.450	950
1,53-1,66	2.000	4	1.500	1.000
1,67-1,78	2.150	4	1.650	1.000
1,79-1,92	2.300	4	1.800	1.150
1,93-2,06	2.500	5	1.950	1.300
2,07-2,18	2.650	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	5	2.150	1.450

Tabla 5. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Xodatabin de 1.000 mg/m².

Nivel de dosis 1.250 mg/m ² (dos veces por día)				
Dosis Total 1.000 mg/m ²		Número de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)	Dosis reducida (75%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
Área Corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)		Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
1,26	1.150	2	800	600
1,27-1,38	1.300	2	1000	600
1,39-1,52	1.450	2	1.100	750
1,53-1,66	1.600	2	1.200	800
1,67-1,78	1.750	2	1.300	800
1,79-1,92	1.800	3	1.400	900
1,93-2,06	2.000	4	1.500	1.000
2,07-2,18	2.150	4	1.600	1.050
≥ 2,19	2.500	4	1.750	1.100

Ajustes posológicos durante el tratamiento

Generales

La toxicidad debida a la administración de Xodatabin se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por Ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con Xodatabin sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de Xodatabin no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas según el grado de toxicidad.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Tabla 6. Esquema de reducción de dosis de Xodatabin (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo).

Grados de Toxicidad NCIC*	Cambios de dosis durante un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	100%
- 1ª Aparición 100%		
- 2ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	75%
- 3ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	50%
- 4ª Aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No se aplica
Grado 3	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	75%
- 1ª Aparición		
- 2ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	50%
- 3ª Aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No se aplica
Grado 4	Interrumpir de forma permanente o Interrumpir hasta que remita a grados 0-1 si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar	50%
- 1ª Aparición		
- 2ª Aparición	Interrumpir de forma permanente	No se aplica

* Se usaron los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC CTG) (versión 1), o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del Instituto Nacional Estadounidense del Cáncer, versión 3.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, véase *Precauciones y Advertencias*.

Hematología

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ y/o recuento de trombocitos $< 100 \times 10^9/l$ no deberán ser tratados con Xodatabin. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de $1,0 \times 10^9/l$ o que el recuento de plaquetas cae por debajo de $75 \times 10^9/l$, se debe interrumpir el tratamiento con Xodatabin.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando Xodatabin se emplea en 3 ciclos semanales en combinación con otros agentes.

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza Xodatabin en 3 ciclos semanales en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo con la Tabla 6 para Xodatabin y conforme con las instrucciones del prospecto de envase del otro agente.

Si al comenzar el ciclo de tratamiento, se considera necesario demorar la administración de Xodatabin o de otro agente, se retrasará entonces el tratamiento con ambos medicamentos hasta que se cumplan las condiciones para reanudar la terapia con ambos fármacos.

Durante un ciclo de tratamiento para estas toxicidades consideradas por el médico tratante como no relacionadas con Xodatabin, se continuará con Xodatabin y se debe ajustar la dosis del otro agente según el correspondiente prospecto de envase.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulmarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



Si el tratamiento con otro u otros agentes deben ser suspendido en forma permanente, se podrá reanudar el tratamiento con Xodatabin cuando las condiciones para ello lo permitan. Esta advertencia se aplica para todas las indicaciones y todas las poblaciones especiales. Si el médico considera que un efecto tóxico carece de gravedad o no pone en peligro la vida (por ejemplo, alopecia, disgeusia, lesiones ungueales), podrá continuar con la misma dosis, sin reducción o interrupción.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando Xodatabin se emplea continuamente en combinación con otros agentes

Estas modificaciones deben realizarse de acuerdo con la Tabla 6 para Xodatabin y según el prospecto de envase del los otros agentes.

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de seguridad y eficacia suficientes en pacientes con insuficiencia hepática para recomendar un ajuste de dosis. Tampoco se dispone de información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.

Insuficiencia renal

Xodatabin está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina basal por debajo de 30 ml/min. [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de Grados 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina basal de 30-50 ml/min.) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada, no es necesaria una reducción de la dosis inicial de 1.000 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal leve (clearance de creatinina basal de 51-80 ml/min.) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se aconseja realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de Grados 2, 3 o 4 durante el tratamiento; en la Tabla 6 se especifica el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento, el clearance de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min., se debe interrumpir el tratamiento con Xodatabin. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal rigen tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (véase también "Ancianos").

No existen experiencias en niños menores de 18 años.

Ancianos

No se necesita ajuste inicial de dosis de Xodatabin en monoterapia. Sin embargo, las reacciones adversas de Grados 3 ó 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes \geq de 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando Xodatabin se utilizó en combinación con otros agentes, los pacientes ancianos (\geq 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de Grados 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes mayores de 60 años.

- **En combinación con docetaxel:** se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de Grados 3 ó 4 relacionados con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años (véase *Características farmacológicas - Propiedades farmacodinámicas*). Para pacientes de 60 años o mayores de esa edad se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de Xodatabin al 75% (950 mg/m² dos veces por día). Si no se observa toxicidad en pacientes mayores

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulmarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



4977

de 60 años tratados con una dosis inicial reducida de Xodatabin en combinación con docetaxel, la dosis de Xodatabin podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m² dos veces al día.

- *En combinación con irinotecan:* para pacientes de 65 o más años tratados con la combinación de Xodatabin con irinotecan se recomienda una reducción de la dosis inicial de Xodatabin a 800 mg/m² dos veces al día.

Contraindicaciones

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad conocida a capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.
- En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- Durante el embarazo y la lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor de 30 ml/min.).
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la Brivudina.

Si existen contraindicaciones para cualquiera de los otros agentes en el régimen combinado, este agente no debe ser empleado.

Precauciones y advertencias

Los *efectos tóxicos que limitan la dosis* incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar).

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren interrupción permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

Diarrea: Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, esta circunstancia se ha observado en el 50% de los pacientes. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles líquidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándares (Ej. loperamida). La NCIC/CTC define la diarrea de Grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de Grado 3 como un incremento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y mal absorción, y diarrea de Grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (*véase Posología y formas de administración*).

Deshidratación: La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. Si se observa una deshidratación de Grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con Capecitabina y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario (*véase Posología y formas de administración*).

Síndrome mano-pie (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia): El síndrome mano-pie de Grado 1 se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, homigüeo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente.

El síndrome mano-pie de Grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

El síndrome mano-pie de Grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de Grados 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de Capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a Grado 1. Después del síndrome mano-pie de Grado 3, las dosis posteriores de Capecitabina deben disminuirse. Cuando Capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino.

Cardiotoxicidad: Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con Capecitabina se han descrito arritmias cardíacas, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho (véase *Reacciones adversas*).

Hipo o hipercalcemia: Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistentes (véase *Reacciones adversas*). **Enfermedad del sistema nervioso central o periférico:** Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, metástasis cerebrales o neuropatía (véase *Reacciones adversas*).

Diabetes mellitus o alteraciones de los electrolitos: Se debe tener precaución en pacientes con diabetes mellitus o con alteración de los electrolitos, ya que éstos pueden agravarse durante el tratamiento con Capecitabina.

Anticoagulación con derivados de cumarina: En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el ABC medio (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P-450, 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con Capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante (véase *Interacciones*).

Insuficiencia hepática: En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de Capecitabina en casos de disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas.

Se debe interrumpir la administración de Capecitabina si se presentan aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina $>3,0$ x ULN o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $>2,5$ x ULN. El tratamiento con Capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0$ x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5$ x ULN. Para el tratamiento combinado de Capecitabina más docetaxel, véase también *Posología y formas de administración*.

Insuficiencia renal: La incidencia de reacciones adversas de Grados 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min.) con respecto a la población normal (véanse *Posología y formas de administración*, y *Contraindicaciones*).

Como este medicamento contiene lactosa anhidra como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de



Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

lactasa de los lapones (Lapp lactasa) o mal absorción de glucosa-galactosa no deben tomar Xodatabin.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Xodatabin puede causar mareos, fatiga y náuseas. Estos efectos pueden tener una leve o moderada influencia sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

Embarazo y lactancia

No existen estudios sobre Xodatabin en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de Capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Xodatabin está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras son tratadas con Xodatabin y deben ser informadas acerca del riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si Capecitabina se elimina en la leche materna. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Se debe interrumpir la lactancia mientras se reciba tratamiento con Xodatabin.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se consideraron como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de Capecitabina proviene de los ensayos clínicos realizados en más de 3.000 pacientes con Capecitabina en monoterapia (en terapia adyuvante del cáncer de colon, en cáncer colorrectal metastásico y en cáncer de mama metastásico) con Capecitabina en combinación con docetaxel en cáncer de mama metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica, con Capecitabina en combinación con oxiplatino con o sin bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico y con Capecitabina en combinación con varios agentes en cáncer gástrico avanzado. Los datos de seguridad obtenidos de la población de los estudios clínicos para monoterapia y en terapia combinada se presentan en esta sección. En Características Farmacológicas-Propiedades se detallan los principales ensayos realizados, incluyendo el diseño de los mismos y los resultados de eficacia.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar).

Se han empleado las siguientes categorías para realizar una escala de reacciones adversas en función de la frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).


Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco, se presentan forma decreciente de severidad.

Xodatabin en monoterapia

Los datos de seguridad de Capecitabina en monoterapia se obtuvieron de más de 1.900 pacientes. En la Tabla 7 se detallan los efectos adversos de la monoterapia con Capecitabina provenientes de tres ensayos clínicos principales en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y del cáncer colorrectal metastásico.

Cada uno de los efectos adversos a medicamentos fue incorporado al grupo de frecuencia asignado de acuerdo con la incidencia global obtenida a partir de un análisis combinado de los datos de seguridad de estos tres estudios clínicos sobre cáncer colorrectal.


Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.


Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas fueron trastornos gastrointestinales, especialmente diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis y síndrome mano-pie (eritrodismestesia palmo-plantar). El perfil de seguridad de Capecitabina en monoterapia es comparable entre las poblaciones con cáncer de mama, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

Tabla 7. Resumen de los efectos adversos descritos en pacientes tratados con Capecitabina en Monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y del cáncer colorrectal metastásico.

Sistema Corporal	Muy frecuente (≥1/10) <i>Todos los grados</i>	Frecuente (≥1/100, <1/10) <i>Todos los grados</i>	Poco frecuente (≥1/1.000, <1/100) <i>Grave y/o potencialmente mortal (Grado 3-4) o Considerados médicamente relevantes</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes simple Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis Infección del tracto urinario Celulitis Amigdalitis Faringitis Candidiasis oral Gripe Gastroenteritis Infección fúngica Infección Absceso dental
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</i>	-	-	Lipoma
<i>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</i>	-	Neutropenia Anemia	Neutropenia febril Pancitopenia Granulocitopenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	-	Hipersensibilidad
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>	Anorexia	Deshidratación Disminución del apetito	Diabetes Hipopotasemia Trastornos del apetito Malnutrición Hipertrigliceridemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Insomnio Depresión	Estado de confusión Ataque de pánico Humor deprimido Disminución de la libido
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	-	Cefalea Letargia Vértigo Parestesia Disgeusia	Afasia Alteración de la memoria Ataxia Síncope Trastornos del equilibrio Trastornos

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

**LAFEDAR****4977**

			sensoriales Neuropatía periférica
Trastornos oculares	-	- Aumento del lagrimeo Conjuntivitis Irritación ocular	Agudeza visual disminuida Diplopia
Trastornos del laberinto y oídos	-	-	Vértigo Dolor de oídos
Trastornos cardíacos	-	-	Angina inestable Angina de pecho Isquemia miocárdica Fibrilación atrial Arritmia Taquicardia Taquicardia sinusal Palpitaciones
Trastornos vasculares	-	Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda Hipertensión Petequias Hipotensión Rubor con sensación de calor Sensación de frío periférico
Trastornos mediastínicos, respiratorios y torácicos	-	Disnea Epistaxis Tos Rinorrea	Embolia pulmonar Neumotórax Hemoptisis Asma Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Estomatitis Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal Estreñimiento Dolor abdominal superior Dispepsia Flatulencia Boca seca Incontinencia fecal	Obstrucción Intestinal Ascitis Enteritis Gastritis Disfagia Dolor abdominal inferior Esofagitis Malestar abdominal Reflujo gastroesofágico Colitis
Trastornos hepatobiliares	-	Hiperbilirrubinemia/bilirrubinemia sanguínea/aumento de la bilirrubina sanguínea	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de entodisestasia palmoplantar	Rash Alopecia Eritema Piel seca Prurito Hiperpigmentación cutánea Rash macular Descamación cutánea Dermatitis Trastornos de la pigmentación Trastornos ungueales	Úlcera cutánea Rash Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema palmar Hinchazón del rostro Púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del	-	Dolor en las extremidades Dolor de espalda Artralgia	Hinchazón de las articulaciones Dolor óseo

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

**LAFEDAR**

4977

tejido conectivo			Dolor facial Rigidez musculoesquelética Debilidad muscular
Trastornos urinarios y renales	-	-	Hidronefrosis Incontinencia urinaria Hematuria Nicturia
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	-	-	Hemorragia vaginal
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia	Pirexia Letargia Edema periférico Malestar Dolor torácico No-cardiaco	Edema Escalofríos Sintomatología gripal Rigidez
Investigaciones	-	Disminución de peso. Alteraciones en las pruebas de función hepática.	Sangre en Heces INR aumentada Creatinina sanguínea aumentada Aumento de la temperatura corporal.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones en los procedimientos terapéuticos	-	-	Ampollas Sobredosificación

Alteraciones de laboratorio observadas con Capecitabina

La Tabla 8 enumera las alteraciones de laboratorio de todos los grados registradas con Capecitabina en monoterapia en los tres estudios principales sobre el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y de cáncer metastásico. Cada anomalía fue incorporada al grupo de frecuencia asignado según la incidencia global obtenida a partir de un análisis combinado de los resultados de seguridad de estos tres estudios clínicos principales sobre cáncer colorrectal.

Tabla 8. Alteraciones de laboratorio observadas en pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia.

Grado de Alteración	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100, <1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000, <1/100)
Pacientes con anomalías Grados 1 a 4	Disminución de hemoglobina, Disminución de neutrófilos/granulocitos Disminución de plaquetas Disminución de linfocitos Disminución de sodio Disminución de potasio Disminución de calcio Aumento de bilirrubina Aumento de la fosfata alcalina Aumento de la ALAT	Aumento de Calcio	-

Gustavo D. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



LAFEDAR



4977

	(SGPT) Aumento de la ALAT (SGOT)		
Pacientes con Grados 3/4	Disminución de los linfocitos Aumento de la bilirrubina	Disminución de la hemoglobina Disminución de los neutrófilos/granulocitos Disminución de las plaquetas Disminución del calcio Aumento de la fosfata alcalina Aumento de la ALAT (SGPT)	Disminución de sodio Disminución de potasio Aumento de calcio Aumento de la ASAT (SGOT)
Pacientes con Grado 4	-	Disminución de los neutrófilos/granulocitos Disminución de los linfocitos Disminución de calcio Aumento de bilirrubina	Disminución de la hemoglobina Disminución de las plaquetas Disminución de potasio Aumento de calcio Aumento de la fosfata alcalina Aumento de la ALAT (SGPT) Aumento de la ALAT (SGOT)

Capecitabina en terapia de combinación


Las Tablas 9, 10 y 11 recogen aquellas reacciones adversas que se notificaron en pacientes tratados con Capecitabina en combinación con otro agente y que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia (ver Tabla 7) o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con Capecitabina en monoterapia (ver Tabla 7). La Tabla 12 recoge aquellas reacciones adversas que se notificaron en pacientes tratados con Capecitabina en combinación con dos agentes (oxaliplatino y bevacizumab) que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia y de las observadas con Capecitabina en combinación con oxiliplatino (ver Tabla 11), o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con Capecitabina en monoterapia y con Capecitabina en combinación con oxaliplatino (ver Tabla 11).

Cada una de las reacciones adversas se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia observada en el principal ensayo clínico (para las combinaciones con cisplatino, con doxetaxel, y con oxiliplatino y bevacizumab) o en el análisis global de seguridad (para la combinación con oxaliplatino).

Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de Capecitabina con otro agente, concuerdan con las reacciones adversas a medicamentos notificadas con Capecitabina en monoterapia o notificadas con Capecitabina en monoterapia junto con el agente de combinación (en la literatura y/o en el prospecto de envase).

Capecitabina en combinación con cisplatino

Los datos de seguridad para Capecitabina en combinación con cisplatino se obtuvieron de más de 150 pacientes. La Tabla 9 presenta las reacciones adversas asociadas con el empleo de Capecitabina en combinación con cisplatino en el principal ensayo clínico sobre cáncer gástrico. La incidencia del síndrome mano-pie para Capecitabina mas cisplatino fue de 22% (todos los grados) y de 4% (Grado 3) en el estudio ML17032 (véase Propiedades farmacodinámicas).


Gustavo O. Selin
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Tabla 9 Resumen de las reacciones adversas relacionadas con la medicación notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación con cisplatino que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con Capecitabina en monoterapia.

Sistema corporal	Muy frecuente (≥1/10) TODOS LOS GRADOS	Frecuente (≥1/100, <1/10) TODOS LOS GRADOS
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zoster Infección del tracto urinario
<i>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</i>	Neutropenia Leucopenia Anemia	Trombocitopenia Depresión de médula ósea
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	-	Hipotasemia Hiponatremia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Trastornos del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	-	Neuropatía Neuropatía sensorial periférica Hipoestesia
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	Zumbido en los oídos Hipoacusia
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	-	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal Ulceración bucal Gastritis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Función hepática alterada
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	-	Hiperhidrosis
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	-	Mialgia
<i>Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración</i>	-	Inflamación de las mucosas
<i>Investigaciones</i>	-	Disminución del clearance de creatinina renal

Capecitabina en combinación con docetaxel

Los resultados de seguridad para Capecitabina en combinación con docetaxel se obtuvieron de más de 250 pacientes. La Tabla 10 enumera los efectos adversos a medicamentos relacionados con el empleo de Capecitabina en combinación con docetaxel en el principal ensayo clínico sobre cáncer de mama metastásico.

Tabla 10. Resumen de las reacciones adversas relacionadas con la medicación notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación con docetaxel que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con Capecitabina en monoterapia.

Sistema corporal	Muy frecuente (≥1/10) TODOS LOS GRADOS	Frecuente (≥1/100, <1/10) TODOS LOS GRADOS
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Candidiasis oral
<i>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</i>	Fiebre neutropénica (Grados 3-4)	-
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución del apetito	-

Gustavo O. Stein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR

Trastornos del sistema nervioso	Alteraciones del gusto Parestesias	Neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	-
Trastornos vasculares	Edema en extremidades inferiores	-
Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos	Dolor de garganta	-
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Alteración ungueal	Rash eritematoso Cambio de color ungueal Onicólisis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Artralgia	-
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	Pirexia	Intolerancia a temperatura Escalofríos Dolor torácico

Capecitabina en combinación con oxaliplatino

Los datos de seguridad de Capecitabina en combinación con oxaliplatino se han obtenido de > de 900 pacientes. La Tabla 11 recoge las reacciones adversas a medicamentos relacionadas con el uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino procedentes de un análisis global de los dos ensayos clínicos principales en primera y segunda línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

Tabla 11. Resumen de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en primera y segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. Las reacciones adversas que se recogen son aquellas que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con Capecitabina en monoterapia.

Sistema corporal	Muy frecuente (≥1/10) TODOS LOS GRADOS	Frecuente (≥1/100, <1/10) TODOS LOS GRADOS
Infecciones e infestaciones	-	Infección del tracto urinario Infección del tracto respiratorio superior.
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia Trombocitopenia Anemia	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	-	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	-	Hipopotasemia Hipomagnesemia Hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	-	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Parestesias Neuropatía periférica Neuropatía sensorial periférica Disgeusia Neuropatía Disestesia	Hipoestesia Neurotoxicidad Temblor Polineuropatía Neuralgia
Trastornos oculares	-	Visión borrosa Ojos secos Trastornos visuales
Trastornos vasculares	-	Rubor Hipertensión Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos	Distensia faríngea	Hipo Dolor faringolaríngeo

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

**LAFEDAR**

4977

Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Disfonía Disestesia oral Distensión abdominal Enfermedad por reflujo gastroesofágico Dolor bucal Disfagia Parestesia oral Hemorragia rectal Dolor en el tracto inferior del abdomen
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	Hiperhidrosis Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor en mandíbula Espasmos musculares Mialgia Trismo Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	-	Hematuria
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	Pirexia	Intolerancia a temperatura Escalofríos Dolor torácico.

Capecitabina en combinación con oxaliplatino y bevacizumab

Los datos de seguridad de Capecitabina en combinación con oxaliplatino y bevacizumab se han obtenido de > 350 pacientes. La Tabla 12 recoge las reacciones adversas a medicamentos relacionadas con el uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino y bevacizumab en un ensayo clínico en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico.

Tabla 12. Resumen de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. Las reacciones adversas que se recogen son aquellas que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con Capecitabina en combinación con oxaliplatino.

Sistema corporal	Muy frecuente (≥1/10) TODOS LOS GRADOS	Frecuente (≥1/100, <1/10) TODOS LOS GRADOS
Infecciones e infestaciones	-	Rinitis Gripe.
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	-	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	-	Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	-
Trastornos cardíacos	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Crisis hipertensiva
Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos	-	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	-	Gastritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	Sudores nocturnos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de las extremidades	-
Trastornos renales y urinarios	-	Proteinuria

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



LAFEDAR

Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	-	Dolor Sintomatología gripal
Exploraciones complementarias	-	Aumento de la presión sanguínea
Lesiones Traumáticas, intoxicaciones, y complicaciones de procedimientos terapéuticos	-	Contusión

Capecitabina en combinación con irinotecan

Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación con irinotecan **que difieren** de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Capecitabina en monoterapia incluyen:

- Reacciones adversas de todos los grados muy frecuentes: Trombosis/embolia.
- Reacciones adversas de todos los grados frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad, isquemia cardíaca/infarto.
- Reacciones adversas de Grados 3 y 4 frecuentes: Neutropenia febril.

Capecitabina en combinación con irinotecan y bevacizumab

Las reacciones adversas de Grados 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación con irinotecan y bevacizumab **que difieren** de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Capecitabina en monoterapia incluyen:

- Reacciones adversas de Grados 3 y 4 frecuentes: Neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión e isquemia cardíaca/infarto.

Capecitabina en combinación con epirrubicina y oxaliplatino

Las reacciones adversas a medicamentos de Grados 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación con epirrubicina y oxaliplatino **que difieren** de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Capecitabina en monoterapia incluyen:

- Reacciones adversas muy frecuentes de Grados 3 y 4: Leucopenia, Neutropenia, letargo.
- Reacciones adversas frecuentes de Grados 3 y 4: Anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, neuropatía periférica, infección, fiebre, tromboembolia.

Capecitabina en combinación con epirrubicina y cisplatino

Las reacciones adversas a medicamentos de Grados 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación con epirrubicina y cisplatino **que difieren** de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Capecitabina en monoterapia incluyen:

- Reacciones adversas muy frecuentes de Grados 3 y 4: Leucopenia, Neutropenia, anemia, letargo, tromboembolia.
- Reacciones adversas frecuentes de Grados 3 y 4: Trombocitopenia, neutropenia febril, neuropatía periférica, infección, fiebre.

Experiencia post-comercialización de Capecitabina

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante los tratamientos post-comercialización:

- *Muy raras*: Estenosis del conducto lagrimal.
- *Muy raras*: Durante los ensayos clínicos y en la exposición post-comercialización se han comunicado casos de insuficiencia hepática y hepatitis colestásica.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.


Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Interacciones

Los estudios de interacciones sólo se han llevado a cabo en adultos.

Interacción con otros medicamentos

Anticoagulantes derivados de la cumarina

Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con Capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como warfarina o fenprocumón. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con Capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con Capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con Capecitabina aumentó el ABC de la S-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la Capecitabina inhibe la isoenzima 2C9, pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de la cumarina concomitantemente con Capecitabina deben monitorizarse en forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

Fenitoína

Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína que, en casos aislados, ha conllevado síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de Capecitabina con fenitoína. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína en forma concomitantemente con Capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

Ácido fólico

Un estudio de combinación con Capecitabina y ácido fólico (leucovorina) mostró que el ácido fólico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido fólico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de Xodatabin y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólico: la dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² por día, mientras que es de sólo 2.000 mg/m² por día cuando se combina con ácido fólico (30 mg, dos veces por día por vía oral).

Sorivudina y análogos

Se ha descrito una interacción medicamento-medicamento clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, Capecitabina no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (véase *Contraindicaciones*).

Antiácidos

Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina. Se observó un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Alopurinol

Se han registrado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con Capecitabina.

Interacción con citocromo P-450

Para interacciones potenciales con las isoenzimas 1A2, 2C9 y 3A4, ver Interacciones con anticoagulantes derivados de la cumarina.

Interferón alfa

Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la DMT de Capecitabina fue de 2.000 mg/m² por día, mientras que fue de 3.000 mg/m² por día cuando se empleó Capecitabina sola.

Radioterapia

La dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2.000 mg/m² por día, independientemente de que se siga un esquema continuo de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Oxaliplatino

Cuando se administró capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

Bevacizumab

Bevacizumab en presencia de oxaliplatino no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina o sus metabolitos.

Interacción con alimentos

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar Capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar Capecitabina con alimentos.

La administración con los mismos disminuye el índice de absorción de capecitabina (véase *Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).


Sobredosificación

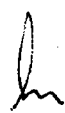
Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648, (011) 4658-7777 o 0-800-333-0160


Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.


Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS



4977

PRESENTACION

Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos

CONSERVACION: Mantener a temperatura ambiente.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

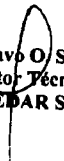
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N°:

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

Fecha de la última revisión:


Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.


Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-021753-11-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **4977**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LAFEDAR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: XODATABIN

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA Nº 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: XODATABIN.

Clasificación ATC: L01BC06.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DESPUES DE LA CIRUGIA EN PACIENTES CON CANCER DE COLON ESTADIO III (ESTADIO C DE DUKES). ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO. ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CANCER GASTRICO AVANZADO EN COMBINACION CON UN ESQUEMA BASADO EN PLATINO. EN COMBINACION CON DOCETAXEL ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA. LA TERAPIA PREVIA DEBE HABER INCLUIDO UNA ANTRACICLINA. ESTA TAMBIEN INDICADO EN MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA TERAPIA CON TAXANOS Y CON UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO QUE INCLUYA UNA ANTRACICLINA O BIEN PARA AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE NO ESTE INDICADA UNA TERAPIA POSTERIOR CON ANTRACICLINAS.

Concentración/es: 500 mg DE CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7.4 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 100 mg,
LACTOSA MONOHIDRATO 119.60 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 7 mg,
OPADRY YS-1-7003-B 22 mg.

^



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15 Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LAFEDAR S.A. el Certificado N° **56830**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **23 AGO 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4977**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.